Chapitre IV : Physiologie rénale

I. Introduction

Dans chaque rein, **l'unité fonctionnelle** pour la production d'urine est le **néphron** (figure 1) :

- un néphron est constitué par **un seul long tubule** associé à un **réseau de capillaires** au niveau du **glomérule** ;
- dans chaque rein, se trouvent environ un million de néphrons, soit une longueur totale de tubules de 80 km environ.

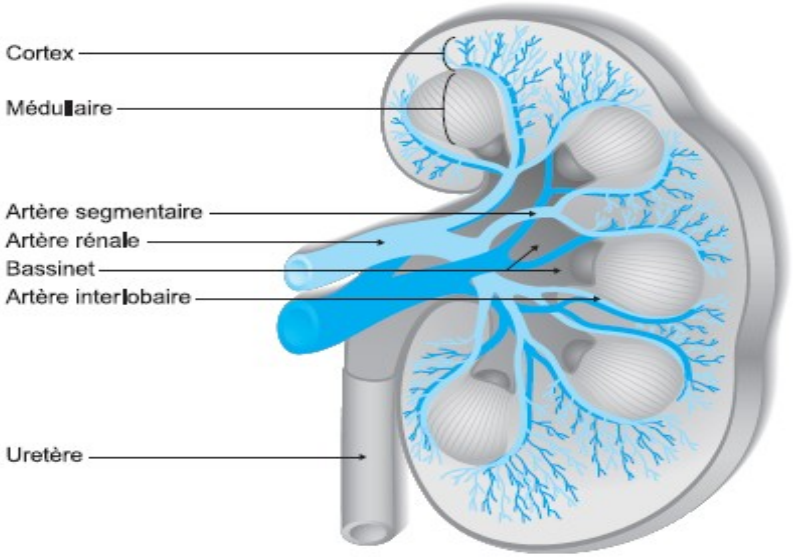

Figure 1 / Vascularisation rénale

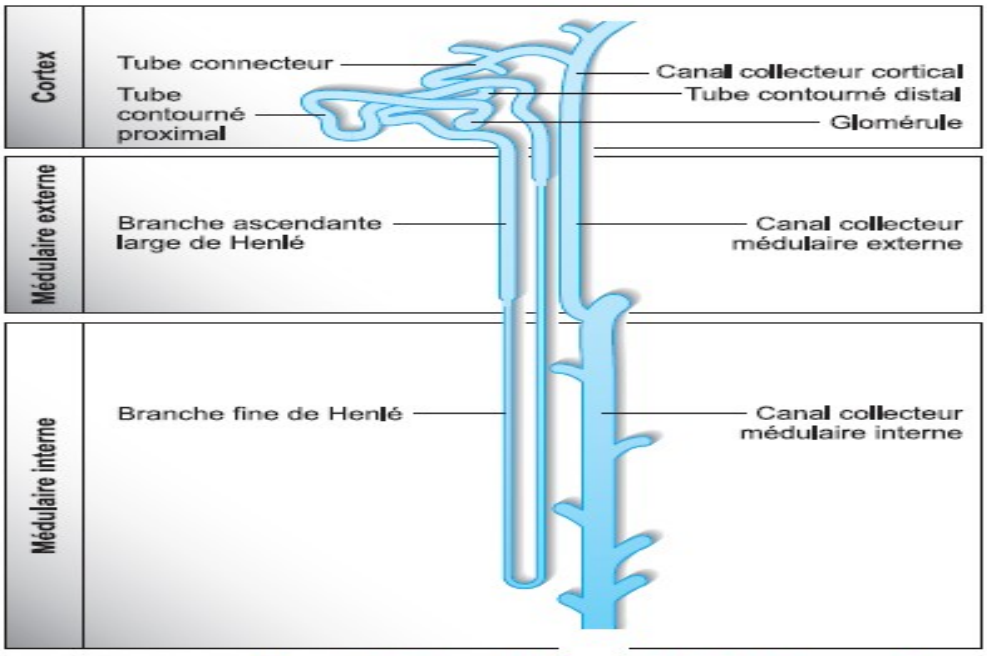

Figure 1 / L'appareil glomérulo-tubulaire ou néphron

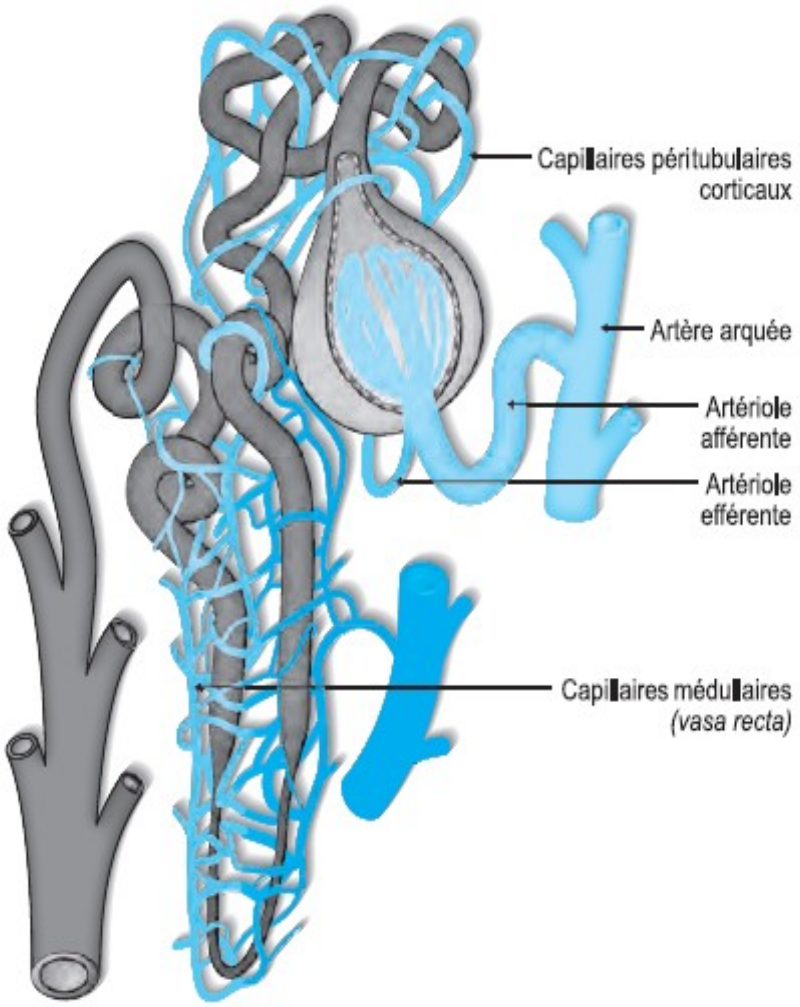

Figure 1 . Le néphron

1) Fonctions du rein

- L'excrétion des déchets et des substances étrangères à l'organisme ;
- La régulation de l'équilibre hydrominéral en particulier hydrosodé ;
- La régulation de l'équilibre acido-basique ou pH.

2) Les moyens

- La filtration glomérulaire ;
- La réabsorption : c'est le passage d'une substance de la lumière tubulaire vers les cellules tubulaires ou le sang ;
- La sécrétion : c'est le passage d'une substance de la cellule tubulaire vers la lumière tubulaire ;
- L'excrétion : c'est l'élimination d'une substance hors de l'organisme.

La réabsorption, la sécrétion et l'excrétion représentent les **fonctions tubulaires du rein.**

3) Les fonctions endocrines du rein

a. Angiotensine II (AII)

Elle possède une puissante propriété vasoconstrictrice. La Rénine, qui est une enzyme sécrétée par les cellules granuleuses de l'appareil juxta glomérulaire, va transformer l'Angiotensinogène (synthétisée par le foie) en Angiotensine I (AI) , cette dernière est scindée par la suite en Angiotensine II (AII) grâce à l'enzyme de conversion (synthétisée par les poumons).

b. Prostaglandines

Les Prostaglandines PGE_2 et PGI_2 sont vasodilatatrices, elles augmentent le débit sanguin rénal et le débit urinaire.

c. Système Kinine-Kallicreine

La Kallicreine est synthétisée dans le réticulum endoplasmique des cellules du tube contourné distal, elle agit sur les Kininogènes (synthétisées dans le foie) et les transforme en Kallidine.
Ce système a un effet vasodilatateur.

d. Erythropoïétine et la thrombopoïétine

Elle active la formation des érythrocytes à partir des cellules souches.

e. Le calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D)

Le rein est l'unique organe, en dehors du placenta, capable d'activer la vitamine D au niveau du tube contourné proximal.

4) La régulation du débit sanguin rénal

a. L'autorégulation

Résulte principalement des propriétés particulières de la paroi des artérioles intra rénales (théorie myogénique). L'élévation de la pression induit une diminution du rayon et une augmentation des résistances. L'autorégulation permet une relative indépendance dans la circulation rénale vis-à-vis de la circulation systémique générale.

b. Régulation extrinsèque (neuro-hormonale)

La noradrénaline libérée par le système nerveux sympathique, l'angiotensine II et l'adrénaline circulante induisent une vasoconstriction artériolaire et ainsi une réduction du débit sanguin rénal.
Cette régulation extrinsèque neuro-hormonale se superpose ou se substitue à l'autorégulation pour faire participer la circulation rénale aux adaptations cardio-vasculaires générales dans les conditions d'urgences.

II. Composition de l'urine

1. Diurèse de 24 h

Elle est d'environ 1500 ml/24h, 500 ml représente la **diurèse obligatoire** et 1000 ml pour la **diurèse facultative.**

2. L'osmolalité urinaire

Elle est de 50 à 1200 ml osmol/kg (dans le plasma = 300 ml osmol/kg).

- Si l'osmolalité urinaire = l'osmolalité plasmatique, les urines sont dites **isotoniques.**
- Si l'osmolarité urinaire < l'osmolalité plasmatique, les urines sont dites **hypotoniques.**
- Si l'osmolalité urinaire>l'osmolalité plasmatique, les urines sont dites **hypertoniques.**

3. Le pH

Il est compris entre 4.5 et 8, le plus souvent entre 5 et 6.

4. Composition

L'urine se compose de :

- Sels minéraux : Na^{+}, Cl^{-}, P, Mg^{+2} et le Ca^{+2}
- Déchets azotés : urée, créatinine et l'acide urique
- Acides provenant du métabolisme : acide citrique, acide lactique, acide pyruvique et acide oxalique.
- Hormones, vitamines et enzymes en très faible quantité.

III. Filtration glomérulaire

a. Définition

C'est la première étape de la formation de l'urine, elle aboutit à la constitution d'un ultrafiltrat qui est un liquide voisin du plasma mais déprotéiné. Le débit sanguin rénal est filtré par les glomérules, ceux-ci séparent, sous le jeu de pressions exercées de part et d'autre des capillaires glomérulaires, un cinquième (1/5) du flux plasmatique rénal (FPR) en un ultrafiltrat qui gagne l'espace urinaire et en protéines qui restent trapées dans les capillaires.

Le FPR est le volume plasmatique qui traverse le rein par l'unité de temps, il est exprimé en ml/min, mesuré par la C_{PAH} (clearance d'Acide Para-Amino-Hippurique, acide aminé aromatique).

b. Barrière de filtration

C'est la barrière séparant le plasma de l'urine primitive. Elle comporte trois structures :

- un endothélium largement fenêtré
- une membrane basale glomérulaire qui est tri stratifiée,
- un épithélium formé de podocytes qui émettent des pédicelles délimitant des fentes épithéliales de filtration.

Cette barrière (figure 2) renferme également des cellules mésangiales douées de propriétés contractiles et phagocytaires.

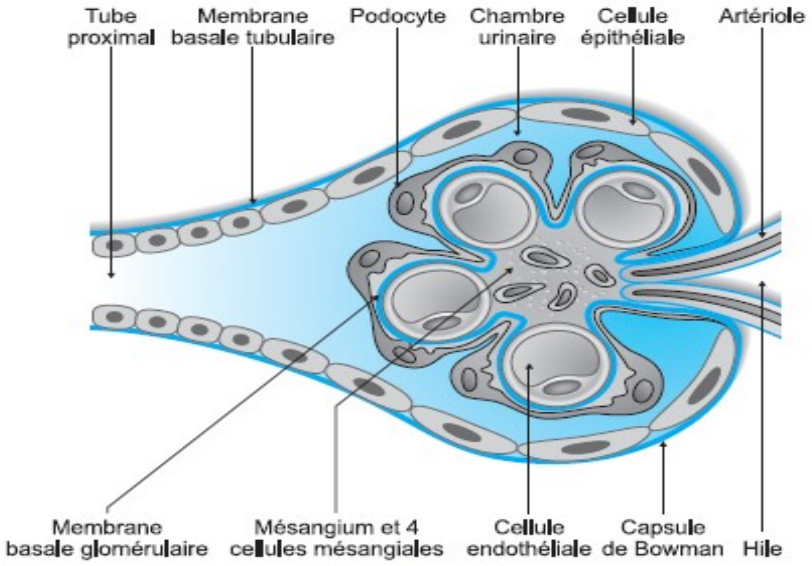

Figure 2 / Coupe schématique d'un glomérule
Trait bleu épais : la membrane basale glomérulaire en continuité avec la membrane basale tubulaire.

c. Ultrafiltrat glomérulaire

C'est un liquide voisin du plasma mais déprotéiné, il contient en solution de petites molécules dont le PM< 5000 Da et à des concentrations peu différentes de celle du plasma.

	Poids moléculaire	**Filtrabilité (U/P)**
Eau	18	1
Urée	60	1
Glucose	180	1
Inuline	5200	0.98
Myoglobine	17000	0.75
Hémoglobine	68000	0.03
Sérum albumine	69000	< 0.01

La concentration des grosses molécules dans l'urine primitive est faible, de 200 à 300 mg/l soit de 40-50 g/24 h. Le passage de ces molécules à travers la barrière de filtration dépend de leur PM et de leur charge (les molécules cationiques filtrent plus facilement que les molécules anioniques). En raison de la non filtration des anions protéiques, les anions non protéiques (Cl^- et HCO_3^-) sont un peu plus concentrés dans l'urine primitive que dans le plasma.
Les concentrations du calcium et du magnésium sont inférieures à celles du plasma parce que les fractions liées aux protéines ne filtrent pas.

d. Déterminants du débit de filtration glomérulaire (DFG)

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) dépend de la pression de perfusion du rein et des résistances pré glomérulaires variant avec le degré de vasoconstriction de l'artériole afférente : $\mathbf{DFG = K_f \times P_{uf}}$
Avec : K_f : coefficient de filtration et P_{uf} : pression de l'ultrafiltration.
$\mathbf{K_f = A \times K}$

A : la surface totale de filtration (environ 0.27 m^2)
K : la perméabilité hydraulique (nl d'eau/sec/mmHg/cm^2). K est très élevé dans les capillaires glomérulaires, 50 fois supérieure à celle des capillaires musculaires. Cette haute perméabilité à l'eau explique la valeur considérable du débit de filtration.

P_{uf} = ΔPH – ΔPO, avec : PH : pression sanguine et PO = pression oncotique (dépend de la pression des protéines) (figure 3).
On a aussi :
ΔPH = PH_{cg} – PH_{tub}, avec PH_{cg} = pression sanguine des capillaires glomérulaires.
PH_{tub} = pression hydrostatique tubulaire.
ΔPO = PO_{cg} – PO_{tub}, avec PO_{cg} = pression oncotique des capillaires glomérulaires,
PO_{tub} = pression oncotique tubulaire = 0 (car il est déprotéiné).
Donc : **$P_{uf} = PH_{cg} – PH_{tub} – PO_{cg}$**

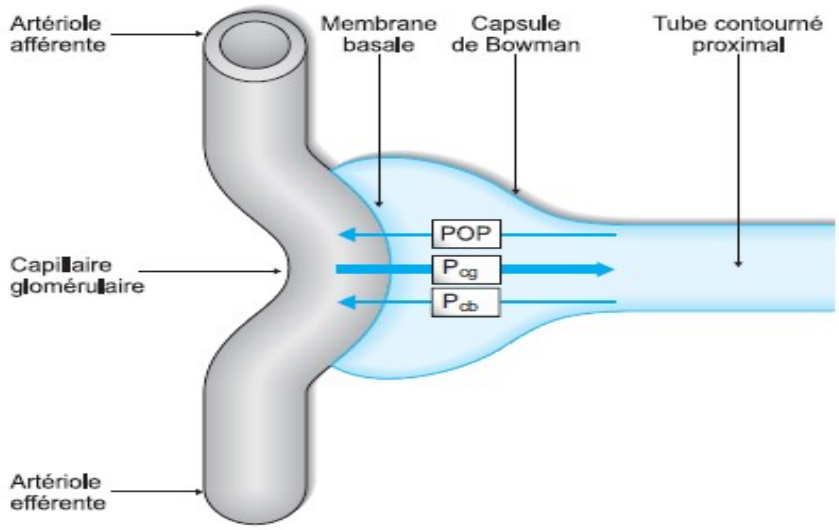

Figure 3 / La filtration glomérulaire
P_{cg} : pression hydrostatique capillaire glomérulaire ;
P_{cb} : pression hydrostatique de la capsule de Bowmann ;
POP : pression oncotique plasmatique.

Toute baisse de la pression sanguine dans l'artériole afférente, toute augmentation de la pression hydrostatique tubulaire et toute augmentation de la pression oncotique des capillaires glomérulaires entraînent une baisse de la filtration glomérulaire.

e. Mesure du DFG
Elle est effectuée à l'aide d'une substance qui est non toxique, librement filtrée, non réabsorbée, non sécrétée, non métabolisée et non accumulée au niveau du rein.
Pour une telle substance :
La quantité filtrée par unité de temps (mg/min) Q_F = la quantité excrétée par unité de temps (mg/min) Q_E

$Q_F = Q_E$ avec Q_F = DFG × P et Q_E = V × U

P = concentration plasmatique de la substance (mg/ml)
V = débit urinaire (ml/min)
U = concentration urinaire de la substance (mg/ml)
Donc on aura :

$$\textbf{DFG} \times \textbf{P} = \textbf{V} \times \textbf{U},\ \textbf{DFG (ml/min)} = \frac{\textbf{V} \times \textbf{U}}{\textbf{P}} = \textbf{Clearance (ml/min)}$$

La clearance d'une substance est le débit du plasma totalement épuré de la substance par unité de temps (exprimée en ml/min). En pratique, on utilise un traceur exogène qui est l'**Inuline** (qui est un polymère de fructose et son PM = 5200 Da), ou une substance endogène, c'est la **Créatinine.**
Les résultats obtenus sont rapportés à une surface corporelle de 1.73 m^2 (surface corporelle obtenue chez un homme de 70 Kg mesurant 1.70 m).

$$\textbf{FG} = \textbf{C}_{\textbf{Inuline}} = \textbf{C}_{\textbf{Créatinine}} = \textbf{125} \pm \textbf{15 ml/min/1.73 m}^2\textbf{.}$$

La comparaison des clearances entre différents sujets n'est possible que si on ramène les résultats à une surface corporelle de 1.73 m^2 d'où la notion de **Clearance corrigée (C_C) :**

$$\textbf{C}_{\textbf{corrigée}} = \frac{\textbf{C}_{\textbf{mesurée}} \times \textbf{1.73 m}^2}{\textbf{Surface corporelle}}$$

Clearance de la créatinine endogène

Elle est très utilisée en pratique clinique. La créatinine est un métabolite du phosphagène musculaire dont la concentration plasmatique est peu influencée par les apports protidiques (contrairement à l'urée). Cependant, elle surestime le DFG réel parce que la créatinine est légèrement sécrétée par les tubes :

$$\frac{\text{C. créatinine}}{\text{C. Inuline}} = 1.2 \text{ à DFG normal}$$

Une valeur approchée de la clearance de la créatinine peut être calculée à partir de la créatininémie (créatinémie : P), de l'âge et du poids par la formule de Coekeroft et Gault :

$$\text{C.créat.(ml/min)} = \frac{\text{K} \times \text{poids en Kg} \times (140 - \text{âge en années})}{\text{P. créat.(µ mol/l)}}$$

K = 1.23 chez les hommes et 1.04 chez les femmes

La fraction de filtration (FF) est calculée à partir du débit de filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal effectif :

$$\text{FF} = \frac{\text{DFG}}{\text{DPR}} \times 100 = 16 \text{ à } 20\ \%$$

La filtration glomérulaire est un phénomène massif et aveugle : environ 1/5 du plasma traversant les reins entre dans les néphrons soit environ 173 l/jour.

Conclusion
La mesure du débit de filtration glomérulaire par la mesure de la clearance de la Créatinine doit rester le premier test de la fonction rénale en pratique clinique car la mise en évidence d'une altération de cet indice est spécifique. La clearance de l'Inuline permet des mesures justes et précises du débit de filtration glomérulaire DFG pour la mise en évidence d'une insuffisance rénale débutante et la surveillance à long terme de l'évolution de la fonction du rein dans les affections rénales traitées.

IV. Fonctions tubulaires

a. Généralités

Les fonctions tubulaires résument tous les échanges d'eau, d'électrolytes et d'autres substances exogènes survenant tout le long du tubule rénal car ce dernier est en contact étroit avec le réseau vasculaire. Les échanges peuvent se faire dans les deux sens.
Les moyens d'étude de ces fonctions sont de deux types :

1. Moyens expérimentaux

La microponction et le stop-flow ou la diurèse interrompue.

2. Moyens cliniques

Ils sont utilisés chez l'homme :

- l'étude des clearances tubulaires.
- L'étude du transfert maximum Tm.

Les échanges se font de façon passive (diffusion, osmose) ou de façon active avec échange contre un gradient de concentration, ces échanges actifs peuvent être limités par un transfert maximum Tm ou être illimités.

b. Etude des clearances tubulaires

Elles sont de deux types :

1. Clearance d'une substance filtrée et réabsorbée

- Elle est comprise entre 0 et 125 ml/min mais toujours < 125 ml/min.
- La clearance de l'urée qui est réabsorbée à 50 % est d'environ 60 à 65 ml/min.
- La clearance du glucose est égale à 0 car il est entièrement réabsorbé (à 100 %) au niveau du tube contourné proximal.

2. Clearance d'une substance filtrée et excrétée

Elle est > 125 ml/min, elle varie de plus de 125 jusqu'à 650 ml/min qui est égale à la clearance du PAH (acide para-amino-hyppurique) qui est égale aussi aux flux plasmatique rénal.

c. Notion du transfert maximum Tm

C'est la quantité maximale d'une substance que le tubule rénal peut transférer par réabsorption ou par excrétion par unité de temps, il est exprimé en mg/min.

La quantité filtrée est donnée par la formule = [P] × FG, exprimée en mg/min dans l'urine.
La quantité urinée est égale à la concentration de la substance par le débit U/V (mg/min).
On a deux situations possibles :

- La 1ère situation : quantité urinée = quantité filtrée + quantité excrétée. Cette dernière est le **Tm d'excrétion.**
- La 2ème situation : la quantité urinée = quantité filtrée – quantité réabsorbée. Cette dernière est le **Tm de réabsorption.**

En pratique, pour évaluer les fonctions de réabsorption (surtout pour le tube contourné proximal), on étudie le Tm de réabsorption du glucose.
On pratique une perfusion de glucose et on mesure ensuite la quantité filtrée et la quantité urinée, le transfert maximum du glucose Tm Glu = 300 à 350 mg/min.
Pour les fonctions d'excrétion, on utilise une substance qui est le PAH :

La quantité excrétée = quantité urinée – quantité filtrée.

Le Tm d'excrétion de PAH est atteint pour une valeur = 80 mg/min.

d. Réabsorption tubulaire des différents éléments :

1. Glucose

- Réabsorbé à 100 % au niveau du tube contourné proximal
- Phénomène actif limité par un Tm
- Clearance = 0.

2. Urée

- Réabsorbée à 50 % au niveau du tube contourné proximal
- Phénomène passif sans Tm
- Clearance = 60 à 65 ml/min.

3. Sodium Na^+ et bicarbonate HCO^-_3

- Phénomène actif

- 7/8^{e} du Na^{+} filtré est réabsorbé au niveau du tube contourné proximal, c'est une réabsorption obligatoire, non soumise à une régulation.
- Le Na^{+} est réabsorbé au niveau de la branche ascendante de HENLE
- Le Na^{+} est réabsorbé au niveau du tube contourné distal en échange avec le K^{+}, cette réaction est régulée par l'Aldostérone et en échange avec le H^{+}, c'est la régulation du pH et aussi en échange avec l'Ammonium.

4. Potassium K^{+}

- Phénomène passif sans Tm
- Réabsorbé à 100 % au niveau du tube contourné proximal

5. Eau H_2O

- Réabsorption obligatoire dans le tube contourné proximal

- 7/8^{e} de l'eau filtrée suit la réabsorption du Na^{+}
- C'est un phénomène passif par osmose, c'est de **l'eau liée.**

- Réabsorption facultative dans le tube contourné distal

(Surtout au niveau du canal collecteur)

- C'est de **l'eau libre**
- Phénomène soumis à la régulation de l'ADH → **Diurèse facultative**

e. Sécrétion tubulaire des différents éléments

1. Au niveau du tube contourné proximal

Il y a excrétion active de certaines substances tel que le PAH et les médicaments tel que la Pénicilline.

2. Au niveau du tube contourné distal

Le K^{+} est échangé avec le Na^{+}, les ions H^{+} en échange avec le Na^{+}, NH^{+}_{4}.

V. Phénomènes de dilution et de concentration de l'urine

L'urine varie sa concentration tout le long du néphron :

- Dans le tube contourné proximal, elle est isotonique par rapport au plasma.
- Dans la branche descendante, l'hypertonie est de plus en plus importante car cette portion n'est pas perméable au Na^{+} (pas de réabsorption du NaCl) et à ce niveau l'eau est réabsorbée..
- Au sommet de l'anse de HENLE, l'hypertonie est maximale, elle est au tour de 1600 ml osmole/kg.
- Dans la branche ascendante qui est imperméable à l'eau, l'hypotonie est de plus en plus importante, ceci est du à une réabsorption de NaCl qui passe dans la branche descendante, ceci va provoquer une hypertonie vers le bas, c'est ce qu'on appelle : **phénomène de contre courant.**

- Dans le tube contourné distal et le canal collecteur, l'urine est hypotonique mais variable et soumise à une régulation.
- Dans le cas d'une déshydratation sanguine, l'ADH provoque la réabsorption d'eau libre au niveau du canal collecteur, c'est le **phénomène de concentration de l'urine = Antidiurèse.** C'est le cas de la déshydratation, l'hémorragie, la chaleur et l'excès d'ADH.
- Dans le cas d'une surcharge hydrique, il y a une non réabsorption de l'eau libre, c'est un **phénomène de dilution de l'urine**, c'est le manque d'ADH (diabète insipide).

VI. Mécanismes d'acidification de l'urine

L'alimentation apporte un excès d'acide (plus que de base). Cet excès d'acide doit être éliminé par le rein pour maintenir le pH sanguin stable, c'est la lutte contre l'acidose sanguine par l'acidification de l'urine.

Il existe quatre processus pour garder le pH sanguin constant :

- Acidification des urines par élimination d'ions H^+ libres
- Réabsorption de bicarbonate HCO_3^- à 85 % au niveau du tube contourné proximal
- Le système Anhydrase carbonique (échange Na^+/H^+) : on aura une sécrétion de H^+ et réabsorption de Na^+. L'ion H^+ libéré est tamponné par les phosphates urinaires : phosphate di sodique PO_4HNa_2 → phosphate mono sodique PO_4HNa. C'est ce qu'on appelle **Acidité titrable.**
- Système des Glutaminases :

- sécrétion d'Ammoniac (NH_3) dans l'urine (diffusion)
- captation d'un ion H^+ qui provient du système de l'Anhydrase carbonique.
- Formation de NH_4^+ (Ammonium) dans la lumière tubulaire. Le NH_4^+ est également excrété contre une réabsorption de Na^+.

Les phosphates urinaires contrairement à l'ammoniogenèse permettent de tamponner les ions H^+ sans acidification supplémentaire de l'urine.